

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
16 de Enero de 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 03/004097 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: A61P 15/10, A61K 31/185

(74) Mandatario: CARPINTERO LÓPEZ, Francisco; Herrer & Asociados, S.l., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES02/00325

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de presentación internacional:

1 de Julio de 2002 (01.07.2002)

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P0101535 2 de Julio de 2001 (02.07.2001) ES

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. [ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, E-08041 Barcelona (ES).

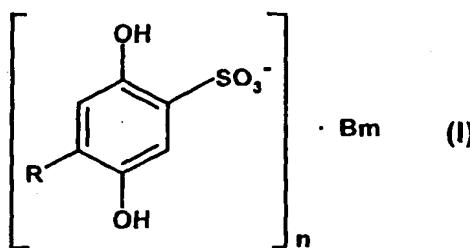
Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: USE OF 2,5-DIHYDROXYBENZENESULPHONIC ACID DERIVATIVES IN THE PRODUCTION OF A MEDICAMENT USED TO POTENTIATE THE EFFECT OF OTHER DRUGS IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION

(54) Título: EMPLEO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS 2,5-DIHYDROXIBENCENOSULFÓNICOS EN LA ELABORACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA POTENCIAR EL EFECTO DE OTROS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUCIÓN ERÉCTIL



(57) Abstract: The invention relates to the use of 2,5-dihydroxybenzenesulphonic acid derivatives having general formula (I) in the production of medicaments that are used in therapeutics in order to potentiate the effects of inhibitors of phosphodiesterase-5 including sildenafil, vardenafil and IC-351, apomorphine, nitric oxide including amyl nitrate, nitroglycerine, nitroprusside, nitrosotiol and nicorandil, compounds that increase the cyclic GMP level in the penile tissue and other compounds that are intended to stimulate penile erection in men. (Formula I).

(57) Resumen: La presente invención se refiere al empleo de derivados de ácidos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de fórmula general (I), en la elaboración de medicamentos útiles en terapéutica para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 incluyendo sildenafil, vardenafil y IC-351, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico incluyendo nitrato de amilo, nitroglicerina, nitroprusíato, nitrosotíoles y nicorandilo, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre. (Formula I).

boración de medicamentos útiles en terapéutica para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 incluyendo sildenafil, vardenafil y IC-351, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico incluyendo nitrato de amilo, nitroglicerina, nitroprusíato, nitrosotíoles y nicorandilo, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre. (Formula I).

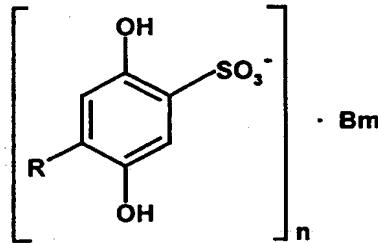
**EMPLEO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS 2,5-DIHIDROXIBENCENO-SULFÓNICOS EN LA ELABORACIÓN DE UN MEDICAMENTO PARA POTENCIAR EL EFECTO DE OTROS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL**

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere al empleo de derivados de ácidos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de fórmula general (I), en la elaboración de medicamentos útiles en terapéutica para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 incluyendo sildenafilo, vardenafilo y IC-351, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico incluyendo nitrato de amilo, nitroglicerina, nitroprusiato, nitrosotioles y nicorandilo, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

20



(I)

**Descripción detallada de la invención**

25

La presente invención se refiere al empleo de derivados de ácidos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos en la elaboración de medicamentos útiles en terapéutica para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 incluyendo sildenafilo, vardenafilo y IC-351, de

apomorfina, de los donadores de óxido nítrico incluyendo nitrato de amilo, nitroglicerina, nitroprusiato, nitrosotioles y nicorandilo, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

5

En estudios recientes hemos demostrado que los compuestos de fórmula general (I) tienen efectos a nivel de las arterias de resistencia del pene humano que resultan en una potenciación de los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, como el sildenafilo, así como de la apomorfina, de los donadores de óxido nítrico y otros productos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

10

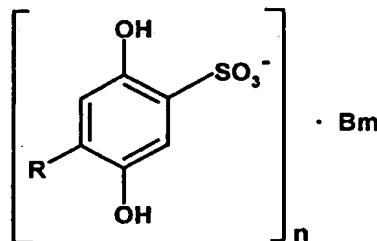
Es sabido que la respuesta terapéutica al sildenafilo es variable según los pacientes y en muchos casos no supera el 50% [MS Rendell et al, JAMA 1999, 281: 421-426; R Virag, Urology 1999; 54: 1073-1077] lo que crea una situación de déficit terapéutico.

15

Los compuestos preconizados en el marco de la presente invención responden a la fórmula general (I):

20

25



(I)

en la cual:

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo sulfonato ( $\text{SO}_3^-$ );

- B representa un ión calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) o un grupo dietilamonio  $[\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ ;
- n representa 1 ó 2; y
- m representa 1 ó 2.

5 Los compuestos de los ejemplos que se indican a continuación se preparan según los procedimientos descritos anteriormente:

#### Ejemplo 1

10 2,5-Dihidroxibencenosulfonato de calcio (Dobesilato de calcio). "The Merck Index", 12 edición, Merck & Co., Whitehouse Station, N.J., USA, 1996.

#### Ejemplo 2

15 2,5-Dihidroxibencenosulfonato de dietilamonio (Etamsilato). "The Merck Index", 12 edición, Merck & Co., Whitehouse Station, N.J., USA, 1996.

#### Ejemplo 3

20 2,5-Dihidroxibenceno-1,4-disulfonato de bis-dietilamonio (Persilato de bis-dietilamonio). Patente francesa FR 73/17709 (número de publicación 2.201.888).

25 Para estudiar el efecto potenciador de los productos destinados a promover la erección del pene en el hombre se han realizado una serie de estudios en arterias de resistencia del pene humano, obtenidas de pacientes sometidos a la implantación de una prótesis peneana.

Los especímenes de cuerpo cavernoso humano se obtuvieron de pacientes con impotencia en el momento de la cirugía para la implantación de una prótesis, de acuerdo a lo previamente descrito (Gupta et al.; Br. J. Pharmacol., 116: 2201, 1995). Los tejidos se depositaron en solución M-400 (pH 7.4; 400 mOsm/kg. Composición en w/v: 4.19% manitol, 0.2%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0.97%  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ , 0.11% KCl and 0.08%  $\text{NaHCO}_3$ ) a 4°C en el momento del explante y se transportaron al laboratorio para su utilización dentro de las 16 h siguientes.

Las arterias de resistencia del pene, arterias helicinas (con un diámetro luminal de 150-400  $\mu\text{m}$ ), que son las ramas terminales de las arterias profundas del pene, se disecaron eliminando cuidadosamente el tejido trabecular circundante y se seccionaron en segmentos arteriales de 2 mm de longitud, que se dispusieron sobre dos alambres de 40  $\mu\text{m}$  de diámetro en un miógrafo de Halpern-Mulvany (J.P. Trading, Aarhus, Denmark) para el registro de la tensión isométrica. Las cámaras contenían solución fisiológica (PSS) continuamente burbujeada con una mezcla de 95%  $\text{O}_2$ /5%  $\text{CO}_2$  para oxigenar y mantener un pH de 7.4. Las arterias se contrajeron con noradrenalina 1  $\mu\text{M}$  y se evaluaron las respuestas relajadoras tras la adición sobre las cámaras de cantidades acumulativas de los distintos compuestos. La estimulación eléctrica transmural (EET) se realizó por medio de dos electrodos dispuestos de forma paralela al segmento arterial y conectados a un estimulador con corriente constante de salida (50 mA). Se aplicaron pulsos cuadrados de 0.3 ms de duración en trenes de 15 s con frecuencia variable (0.5, 1, 2 y 6 Hz).

Efectos sobre la relajación de arterias de resistencia del pene humano promovida por un dador de óxido nítrico

El dobesilato de calcio a una concentración 10  $\mu$ M aumenta de forma estadísticamente significativa la relajación producida por distintas concentraciones de nitroprusiato sódico (SNP), conocido dador de óxido nítrico (fig 1).

5

Efectos sobre la relajación de las arterias de resistencia del pene humano promovida por sildenafilo

10 El dobesilato de calcio a una concentración 10  $\mu$ M aumenta de forma estadísticamente significativa la relajación producida por distintas concentraciones del inhibidor de la fosfodiesterasa-5 sildenafilo (fig 2).

Efectos sobre la relajación de las arterias de resistencia del pene humano promovida por la estimulación eléctrica de terminaciones nitrérgicas

15

El dobesilato de calcio a una concentración 10  $\mu$ M aumenta de forma estadísticamente significativa la relajación producida por la estimulación eléctrica a frecuencias crecientes de las terminaciones nitrérgicas en arterias de resistencia del pene humano (fig 3). Este efecto es semejante e incluso 20 mayor que el producido por sildenafilo a una concentración 10 nM (fig 4).

25

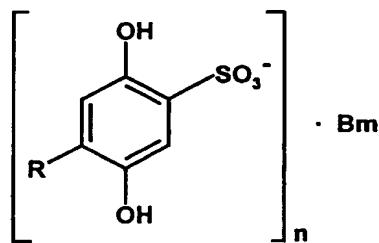
El dobesilato de calcio a una concentración 10  $\mu$ M aumenta de forma estadísticamente significativa los efectos del sildenafilo 10nM sobre la relajación producida por la estimulación eléctrica a frecuencias crecientes de las terminaciones nitrérgicas en arterias de resistencia del pene humano (fig 4).

## REIVINDICACIONES

1. Empleo de un derivado de un ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico de fórmula general (I):

5

10



(I)

en la cual

15

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo sulfonato ( $\text{SO}_3^-$ );B representa un ión calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) o un grupo dietilamonio  $[\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ ;

n representa 1 ó 2; y

m representa 1 ó 2.

en la elaboración de medicamentos para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

25

2. Empleo, según la reivindicación 1, de 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (Dobesilato de calcio) en la elaboración de medicamentos para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico, de los compuestos que

aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

5           3. Empleo, según la reivindicación 1, de 2,5-dihidroxibencenosulfonato de dietilamonio (Etamsilato) en la elaboración de medicamentos para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

10

15           4. Empleo, según la reivindicación 1, de 2,5-dihidroxibenceno-1,4-disulfonato de bis-dietilamonio (Persilato) en la elaboración de medicamentos para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, de apomorfina, de los donadores de óxido nítrico, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP ciclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.

20

25

1/4

## Arterias de Resistencia de Pene Humano

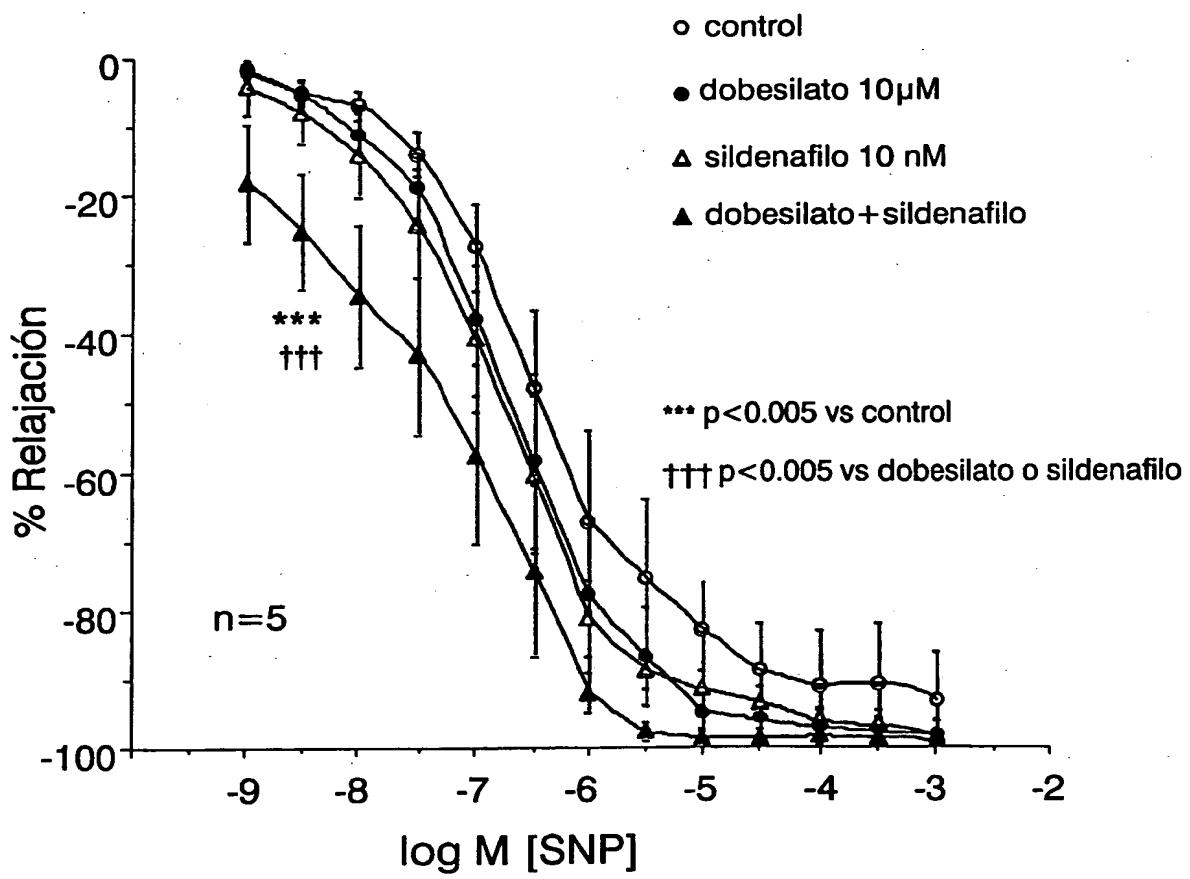


FIG.1

2/4

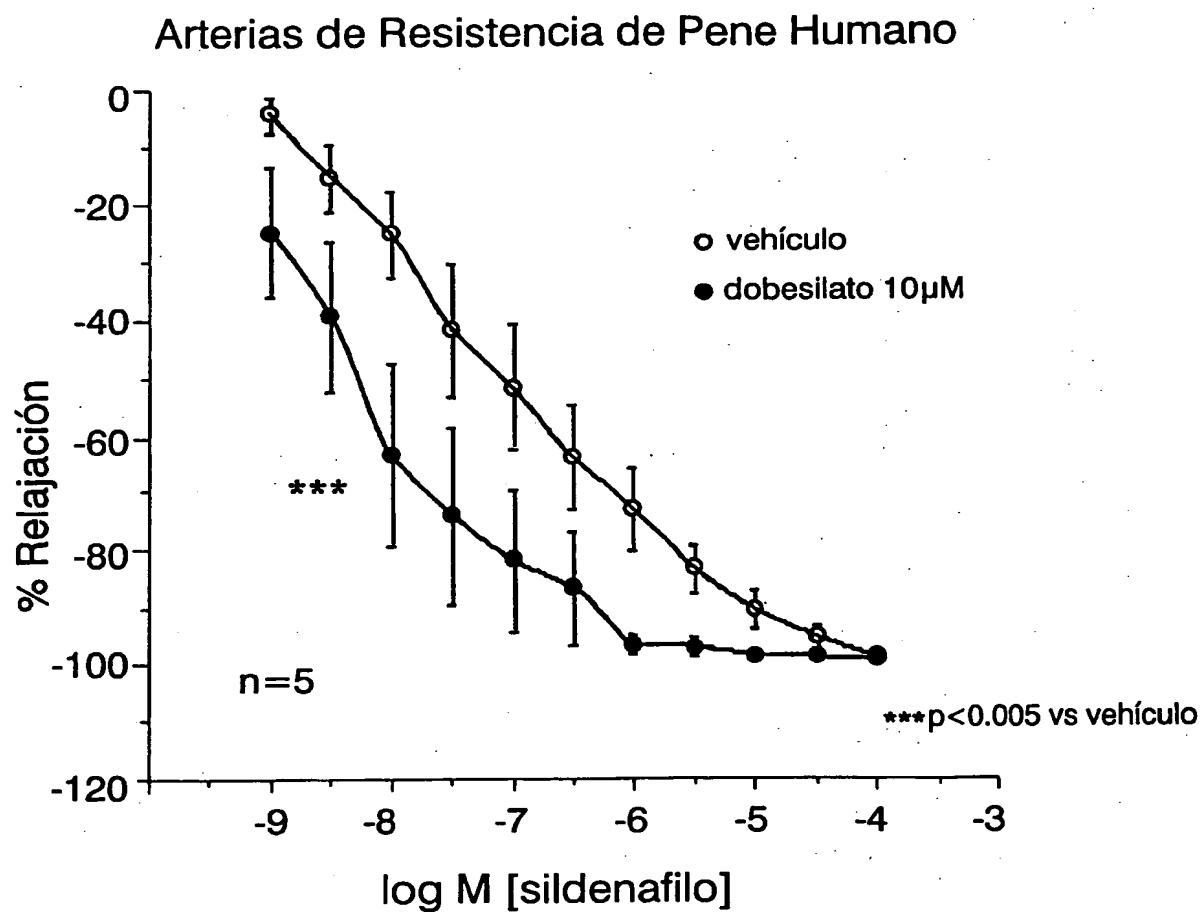


FIG.2

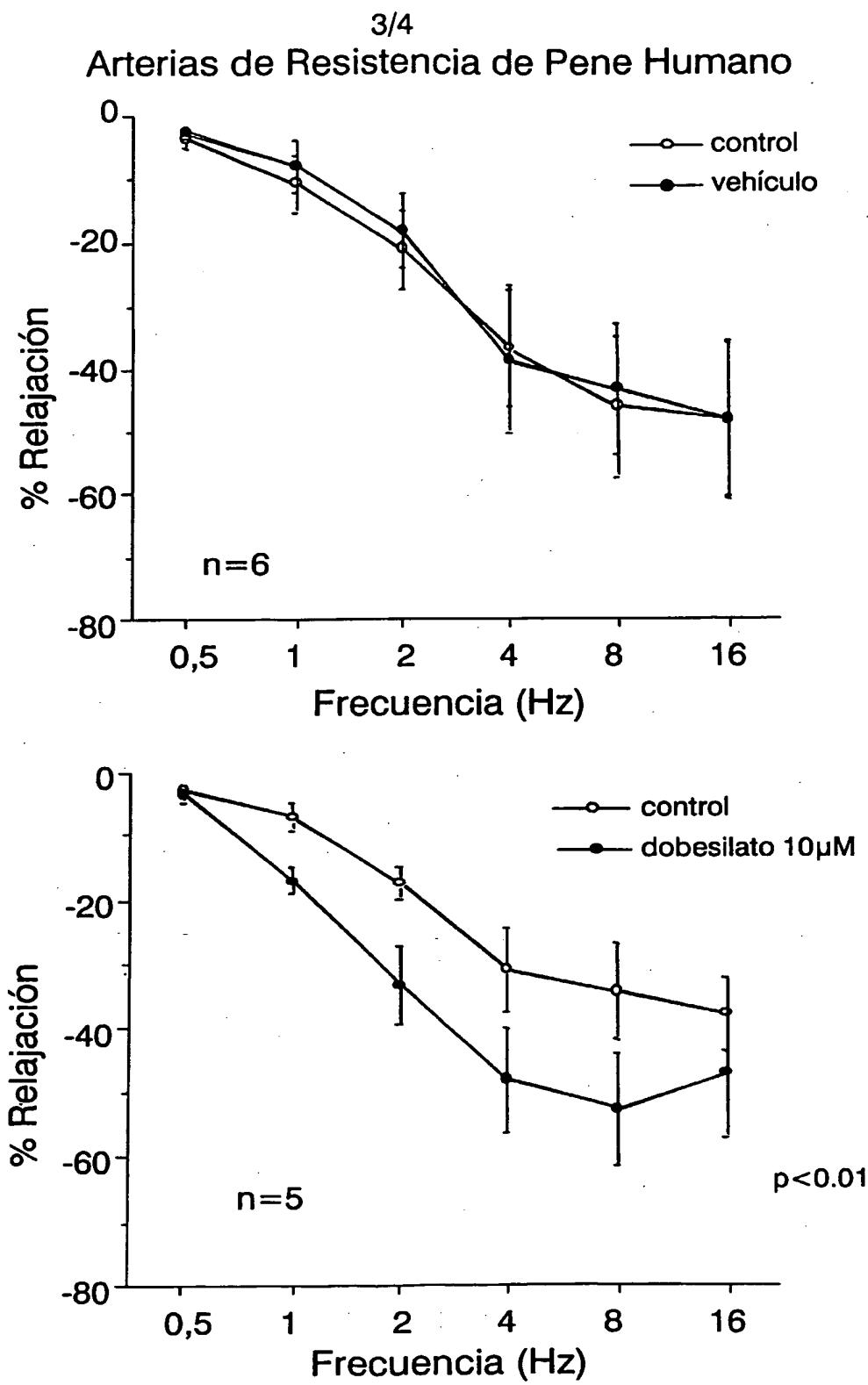


FIG.3

4/4

## Arterias de Resistencia de Pene Humano

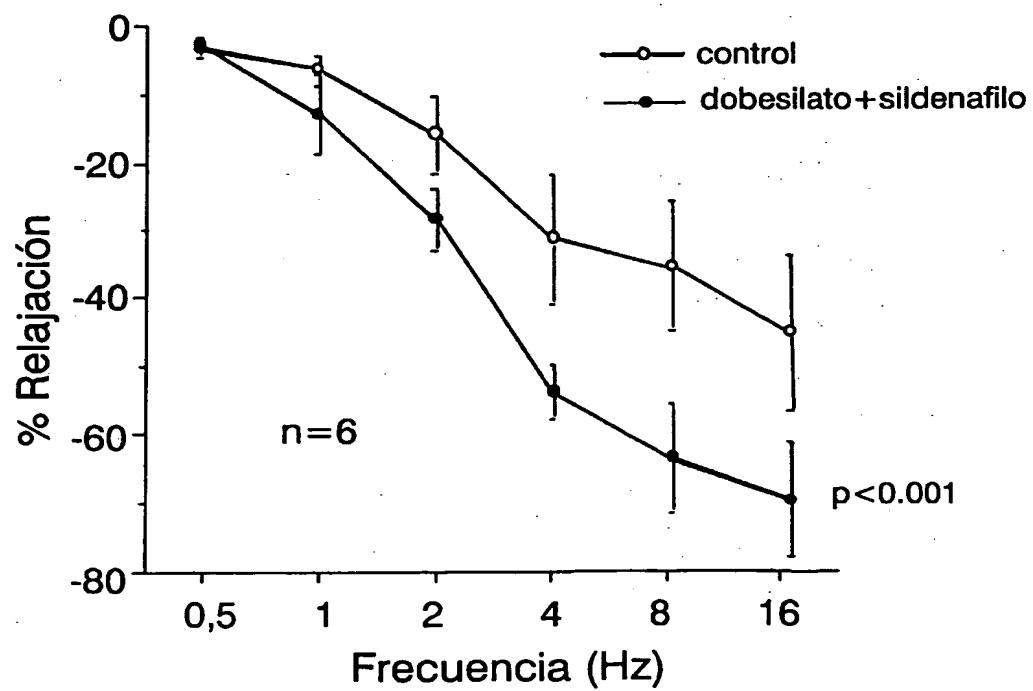
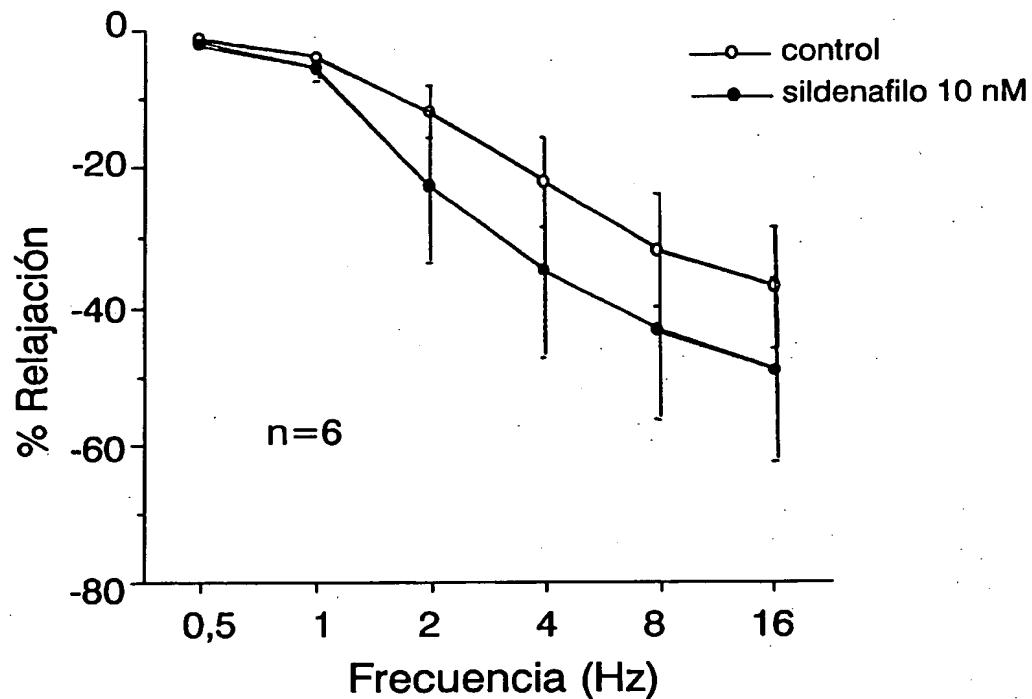


FIG.4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 02/00325

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P15/10, A61K 31/185

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9737647 A (LABORATORIOS DE DR. ESTEVE, S.A.) 16.10.1997. (16 October 1997) See the whole document, especially claims and page 1, line 13 -page 2, line 9.	1-4
A	FR 2511598 A (GAURI, K.K.) (25 February 1983). Page 1, lines 9-10; claim 1, lines 1-9.	1,2
A	WO 9829103 A (BIOGAL GYOGYSZERGYAR RT) 09.07.1998. Claims 5-8. (9 July 1998) (23 November 1992)	1,2
A	SU 1776408 A (ODESS PIROGOV INST.) 23.11.1992 (abstract) World Patents Index [on line]. London (United Kingdom): Derwent Publications, Ltd. [recovered on 23.08.2002]. Access n. 1993-402392. (23 August 2002)	1,2

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

30 August (30.08.2002)

Date of mailing of the international search report

02 October 2002 (02.10.2002)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 021/00325

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3681503 A (ESTEVE-SUBIRANA y col.) 01.08.1972. See the whole document. ( 24 February 1981)	1,3
A	US 4252821 A (FARINE J.C. y SCHULTHESS, A.) 24.02.1981. Abstract; column 1, lines 1-22. ( 01 August 1972 )	1,4

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 02/00325

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9737647 A	16.10.1997	ES 2127132 A FR 2747040 A US 6147112 A US 6403643 A JP 2000508308 T AU 2693697 A NO 0984572 A	01.04.1999 10.10.1997 14.11.2000 11.06.2002 04.07.2000 29.10.1997 30.9.1998
FR 2511598 A	25.02.1983	DE 3231284 A GB 2105587 A JP 58043924 A US 4511557 A	07.04.1983 30.03.1983 14.03.1983 16.04.1985
WO 9829103 A	09.07.1998	US 5994411 A EP 0930879 A CA 2244907 A CN 1232390 A HU 9603631 A	30.11.1999 28.07.1999 09.07.1998 20.10.1999 28.09.1998
SU 1776408 A	23.11.1992	NONE	
US 3681503 A	01.08.1972	GB 1323437 A FR 2060557 A DE 1949313 A SE 0374446 A NL 7013954 A CH 514213 A BE 754552 A AT 313036 B B	18.07.1973 18.06.1971 08.04.1971 03.03.1975 01.04.1971 15.10.1971 18.01.1971 15.12.1973
US 4252821 A	24.02.1981	JP 56092210 A	25.07.1981

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES 02/00325

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> A61P15/10, A61K 31/185

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>7</sup>

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, MEDLINE, REGISTRY, CA, CIBEPAT

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 9737647 A (LABORATORIOS DE DR. ESTEVE, S.A.) 16.10.1997. Todo el documento, especialmente reivindicaciones y página 1, linea 13 - página 2, linea 9.	1-4
A	FR 2511598 A (GAURI, K.K.) 25.02.1983. Página 1, líneas 9-10; reivindicación 1, líneas 1-9.	1,2
A	WO 9829103 A (BIOGAL GYOGYSZERGYAR RT) 09.07.1998. Reivindicaciones 5-8.	1,2
A	SU 1776408 A (ODESS PIROGOV INST.) 23.11.1992 (resumen) World Patents Index [en línea]. Londres (Reino Unido): Derwent Publications, Ltd. [recuperado el 2002-08-23]. N° acceso 1993-402392.	1,2

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

\* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 30 Agosto 2002

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional  
02 OCT 2002 02. 10. 02

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.  
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.  
nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado  
E. Albarrán  
nº de teléfono +34 91 3495595

**INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional nº  
PCT/ES 021/00325

C (Continuación).

**DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 3681503 A (ESTEVE-SUBIRANA y col.) 01.08.1972. Todo el documento.	1,3
A	US 4252821 A (FARINE J.C. y SCHULTHESS, A.) 24.02.1981. Resumen; columna 1, líneas 1-22.	1,4

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES 02/00325

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9737647 A	16.10.1997	ES 2127132 A FR 2747040 A US 6147112 A US 6403643 A JP 2000508308 T AU 2693697 A NO 0984572 A	01.04.1999 10.10.1997 14.11.2000 11.06.2002 04.07.2000 29.10.1997 30.9.1998
FR 2511598 A	25.02.1983	DE 3231284 A GB 2105587 A JP 58043924 A US 4511557 A	07.04.1983 30.03.1983 14.03.1983 16.04.1985
WO 9829103 A	09.07.1998	US 5994411 A EP 0930879 A CA 2244907 A CN 1232390 A HU 9603631 A	30.11.1999 28.07.1999 09.07.1998 20.10.1999 28.09.1998
SU 1776408 A	23.11.1992	NINGUNO	
US 3681503 A	01.08.1972	GB 1323437 A FR 2060557 A DE 1949313 A SE 0374446 A NL 7013954 A CH 514213 A BE 754552 A AT 313036B B	18.07.1973 18.06.1971 08.04.1971 03.03.1975 01.04.1971 15.10.1971 18.01.1971 15.12.1973
US 4252821 A	24.02.1981	JP 56092210 A	25.07.1981